

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-351773  
(P2000-351773A)

(43) 公開日 平成12年12月19日 (2000. 12. 19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 307/68		C 0 7 D 307/68	4 C 0 3 7
A 6 1 P 9/00		A 6 1 K 31/00	6 0 9 4 C 0 6 3
13/00			6 1 3 4 C 0 8 6
43/00			6 4 3 D
A 6 1 K 31/341		31/34	6 0 1
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 16 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-161573

(22) 出願日 平成11年6月8日 (1999. 6. 8)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 原田 博規

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 四月朔日 晋

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外2名)

最終頁に続く

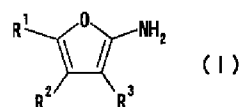
(54) 【発明の名称】 フラン誘導体からなる医薬

(57) 【要約】

【課題】 優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、及び当該作用に基づく頻尿、尿失禁の治療薬の創薬

【解決手段】 一般式 (I) で示されるフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬、とりわけ高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬

【化】



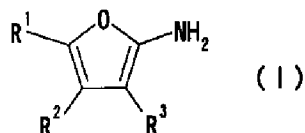
(式中の基は以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup> : 置換基を有してしてもよいアリール又は置換基を有しててもよいヘテロアリール基R<sup>2</sup> : H、低級アルキル、フェニル、R<sup>4</sup>-CO-、R<sup>4</sup>-O-低級アルキル-、R<sup>4</sup>-O-CO-、R<sup>4</sup>-O-CO-低級アルキル-、R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-又はR<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-低級アルキル基R<sup>3</sup> : シアノ又はR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-基R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> : 同一又は異なって、H、低級アルキル又はフェニル基、或いは、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は隣接するN原子と一体となって、O原子を有していてもよい3乃至8員含窒素飽和環を形成してもよい、R<sup>6</sup> : 低級アルキル又はフェニル基。)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式（I）で示されるフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬。

## 【化1】



（式中の基は以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>：置換基を有してしてもよいアリール又は置換基を有してよいヘテロアリール基

R<sup>2</sup>：H、低級アルキル、フェニル、R<sup>4</sup>-CO-、R<sup>4</sup>-O-低級アルキル-、R<sup>4</sup>-O-CO-、R<sup>4</sup>-O-CO-低級アルキル-、R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-又はR<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-低級アルキル基

R<sup>3</sup>：シアノ又はR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-基

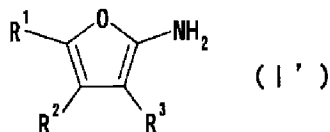
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>：同一又は異なって、H、低級アルキル又はフェニル基、或いは、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は隣接するN原子と一体となって、O原子を有していてもよい3乃至8員含窒素飽和環を形成してもよい、

R<sup>6</sup>：低級アルキル又はフェニル基。）

【請求項2】高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬である請求項1記載の医薬。

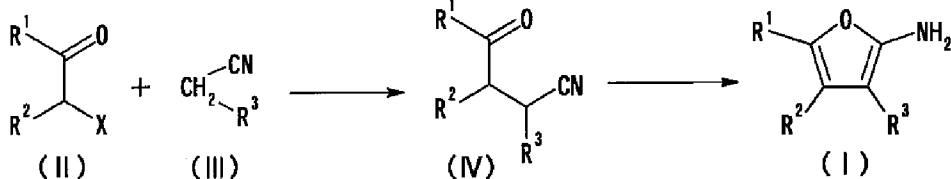
【請求項3】一般式（I'）で示されるフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

## 【化2】



（式中の基は以下の意味を示す。

R<sup>1</sup>：置換基を有してしてもよいアリール又は置換基を有してよいヘテロアリール基



【請求項5】酸触媒がトリフルオロ酢酸である請求項4記載の一般式（I）のフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を製造する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、フラン誘導体又はその塩からなる医薬、或いは新規なフラン誘導体又はその塩に関する。

## 【0002】

R<sup>2</sup>：H、低級アルキル、フェニル、R<sup>4</sup>-CO-、R<sup>4</sup>-O-低級アルキル-、R<sup>4</sup>-O-CO-、R<sup>4</sup>-O-CO-低級アルキル-、R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-又はR<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-低級アルキル基

R<sup>3</sup>：シアノ又はR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-基

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>：同一又は異なって、H、低級アルキル又はフェニル基、或いは、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は隣接するN原子と一体となって、O原子を有していてもよい3乃至8員含窒素飽和環を形成してもよい、

R<sup>6</sup>：低級アルキル又はフェニル基。

但し、以下の化合物を除く。2-アミノ-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-p-トシル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-メトキシフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-クロロフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-ブロモフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-4-メチル-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-4, 5-ジフェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-p-トシル-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(4-ビフェニルイル)-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-メトキシフェニル)-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-エトキシフェニル)-4-フェニル-3-フランニトリル、5-アミノ-4-シアノ-2-フェニル-3-フラン酸エチルエステル、2-アミノ-4-ベンズイル-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-4-アセチル-5-フェニル-3-フランニトリル。）

【請求項4】一般式（I I）で表される化合物を一般式（I I I）で表されるアセトニトリル誘導体と反応させて得た一般式（I V）で表される4-オキソブチロニトリル誘導体を、酸触媒下で閉環して一般式（I）のフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を製造する方法。

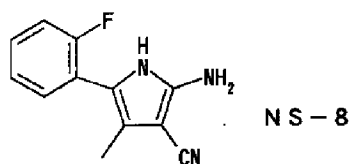
## 【化3】

【従来の技術】Kチャネルは細胞の静止膜電位や活動電位の発生に重要な役割を果たしており、Kチャネルの開口は細胞膜を過分極させることにより細胞の興奮性を抑制して、平滑筋弛緩作用を発現する事が知られている（J.Urol., 154, 1914-20, 1995）。高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル（maxi-Kチャネル若しくはBKチャネルとも云う）は細胞内Ca濃度の上昇、膜の脱分極を感知して開口するカルシウム感受性Kチャネルの1つであり、広く生体内に分布して興奮性の負のフィー

ドバック系として重要な機能を担っている (Am. J. Physiol., 291, C9-C34, 1996)。そのためmaxi-Kチャネルを開口する薬剤は、平滑筋においては弛緩作用を、あるいは神経細胞においては過度の神経興奮の抑制作用を発現することで、様々な臓器機能保護作用、臓器機能改善作用を示すことが期待される。その中でも特に膀胱平滑筋はmaxi-Kチャネル阻害剤であるカリブトキシシンに対する感受性が高いことが知られており (J. Pharmacol. Exp. Ther., 259(1), 439-443, 1991), maxi-Kチャネルを開口する薬剤は高い膀胱選択性を示す頻尿・尿失禁の治療薬として期待できる。本発明の化合物はmaxi-Kチャネル開口作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャルを過分極する事で、例えば平滑筋の弛緩作用または神経興奮の抑制作用を介して、高血圧、喘息、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛の軽減、特に膀胱不安定性の治療、例えば頻尿・尿失禁、夜尿症の予防または治療に有用である。

【0003】maxi-Kチャネル開口薬については、以下構造のピロール誘導体であるNS-8について、ラット摘出膀胱平滑筋弛緩作用を示し、その作用に対しカリブトキシシンが阻害作用を発現し、更に麻酔ラット律動性膀胱収縮を消失させ、膀胱の最大収縮圧に影響を与えることなく膀胱容量を増大させた旨が報告されている (日本泌尿器科学会雑誌, 89(2), 138, 1998)。

#### 【化4】



【0004】この他、maxi-Kチャネル開口薬としては、EP477819及びEP617023のベンズイミダゾール誘導体、WO94/22807及びWO96/06610のピリジン誘導体、WO96/25477のチオピラノピリジン誘導体、EP698597のシクロヘキサジエン誘導体、EP758649のピラン誘導体、WO98/04135の含窒素5員環誘導体、WO98/16222のインドール誘導体、WO98/23273及びWO99/09983のキノリン誘導体、WO99/07669及びWO99/07670のアントラニル酸誘導体などが報告されている。しかし、フラン誘導体についての報告はない。

【0005】一方、2-アミノフラン誘導体については以下の化合物の合成の報告があるがいずれも医薬としての作用については示唆も開示もない (Zh. Org. Khim., 2(11), 2018-20, 1966/Zh. Org. Khim., 3(4), 681-4, 1967/Zh. Or

g. Khim., 5(12), 2161-4, 1969/J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1(9), 2009-11, 1984/Chem. Pharm. Bull., 33(3), 937-43, 1985/Egypt. J. Pharm. Sci., 30(1-4), 103-10, 1989/J. Prakt. Chem., 331(1), 31-6, 1989/Khim. Geterotsikl. Soedin., 2, 173-8, 1994/Tetrahedron Lett., 35(33), 5989-92, 1994/J. Org. Chem., 60(21), 6684-7, 1995/Bull. Korean Chem. Soc., 17(8), 676-678, 1996/Liebigs Ann. Recl., 2, 435-439, 1997/Egypt. J. Pharm. Sci., 40(2), 105-116, 1997/J. Heterocycl. Chem., 35(6), 1313-1316, 1998/Monatsch. Chem. 126(3), 333-40, 1995/Zh. Org. Khim., 3(3), 596-7, 1967/Indian J. Heterocycl. Chem., 4(3), 191-4, 1995/J. Heterocycl. Chem., 33(6), 2007-11, 1996/J. Heterocycl. Chem., 33(3), 689-664, 1996/J. Prakt. Chem./Chem. ztg., 338(3), 206-13.)。2-アミノ-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-p-トシル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-メトキシフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-クロロフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-ブロモフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-4-メチル-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-4, 5-ジフェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-p-トリル-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(4-ビフェニルイル)-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-メトキシフェニル)-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-エトキシフェニル)-4-フェニル-3-フランニトリル、5-アミノ-4-シアノ-2-フェニル-3-フラン酸エチルエステル、2-アミノ-4-ベンゾイル-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-4-アセチル-5-フェニル-3-フランニトリル。

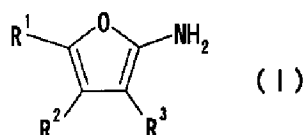
#### 【0006】

【発明が解決しようとする課題】maxi-Kチャネル開口薬としては前述の公報記載の化合物が知られているが、更に優れたmaxi-Kチャネル開口薬、及び当該作用に基づく頻尿、尿失禁の治療薬の創薬は、医療上の重要な課題である。

#### 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、新たに合成したフラン誘導体が優れたmaxi-Kチャネル開口作用を有することを見出し本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は一般式 (I) で示されるフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬、とりわけ高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル (maxi-Kチャネル) 開口薬に関する。

#### 【化5】



(式中の基は以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup> : 置換基を有してしてもよいアリール又は置換基を有しててもよいヘテロアリール基

R<sup>2</sup> : H、低級アルキル、フェニル、R<sup>4</sup>-CO-、R<sup>4</sup>-O-低級アルキル、R<sup>4</sup>-O-CO-、R<sup>4</sup>-O-CO-低級アルキル、R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-又はR<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-低級アルキル基

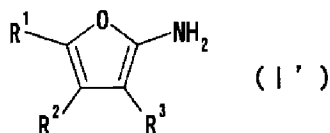
R<sup>3</sup> : シアノ又はR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-基

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> : 同一又は異なって、H、低級アルキル又はフェニル基、或いは、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は隣接するN原子と一体となって、O原子を有していてもよい3乃至8員含窒素飽和環を形成してもよい、

R<sup>6</sup> : 低級アルキル又はフェニル基。)

【0008】また、本発明は下記の一般式(I')で示されるフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【化6】



(式中の基は以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup> : 置換基を有してしてもよいアリール又は置換基を有しててもよいヘテロアリール基

R<sup>2</sup> : H、低級アルキル、フェニル、R<sup>4</sup>-CO-、R<sup>4</sup>-O-低級アルキル、R<sup>4</sup>-O-CO-、R<sup>4</sup>-O-CO-低級アルキル、R<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-又はR<sup>4</sup>-(R<sup>5</sup>-)N-CO-低級アルキル基

R<sup>3</sup> : シアノ又はR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-基

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> : 同一又は異なって、H、低級アルキル又はフェニル基、或いは、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は隣接するN原子と一

体となって、O原子を有していてもよい3乃至8員含窒素飽和環を形成してもよい、

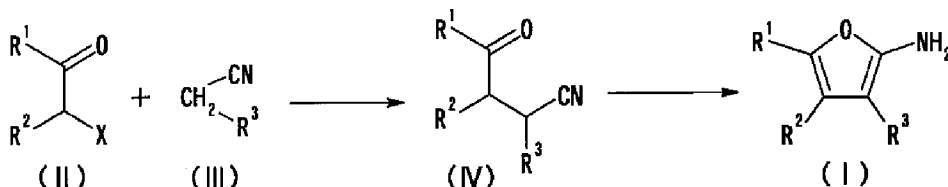
R<sup>6</sup> : 低級アルキル又はフェニル基。

但し、以下の化合物を除く。2-アミノ-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-p-トシル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-メトキシフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-クロロフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-ブromoフェニル)-3-フランニトリル、2-アミノ-4-メチル-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-4, 5-ジフェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-p-トシル-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(4-ビフェニルイル)-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-メトキシフェニル)-4-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-5-(p-エトキシフェニル)-4-フェニル-3-フランニトリル、5-アミノ-4-シアノ-2-フェニル-3-フラン酸エチルエステル、2-アミノ-4-ベンゾイル-5-フェニル-3-フランニトリル、2-アミノ-4-アセチル-5-フェニル-3-フランニトリル。)

本発明のフラン誘導体はフラン環の2位にアミノ基が置換し、3位にシアノ若しくはスルホニル基が置換した点に構造上の特徴を有し、maxi-Kチャネルに対する強い開口作用を有する点に薬理上の特徴を有する。本発明の一般式(I)で表されるフラン誘導体に含まれる化合物は前述のように幾つか報告されているが、医薬に関する作用は示唆も開示もない。

【0009】更に本発明は、一般式(I)のフラン誘導体又はその塩の新規な製造方法、即ち、一般式(III)で表される化合物を一般式(III)で表されるアセトニトリル誘導体と反応させて得た一般式(IV)で表される4-オキソブチロニトリル誘導体を、酸触媒下(特にトリフルオロ酢酸)で閉環して一般式(I)のフラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を製造する方法に関する。

【化7】



【0010】

【発明の実施の形態】一般式(I)及び(I')で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル基」は炭素数が1乃至6個のアルキル基であり、具体的に例

えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル(アミル)、ヘキシル基又はイソプロピル基等のこれらの構造異性体であり、好ましくは炭素数1乃至3個のアルキル基である。

【0011】「O原子を有していてもよい3乃至8員含窒素飽和環」とは、具体的に例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロアゼビ

ン、オクタヒドロアズシン、モルホリン、ピペラジンが挙げられる。「アリール」とは芳香族環基であって置換基を有していてもよく、具体的に例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。「ヘテロアリール」とはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジル、トリアゾリル、テトラゾリル基等の単環ヘテロアリール、ナフチリジニル、1, 3-ベンゾジオキシル基等の二環式ヘテロアリールが挙げられ、好ましくはチエニル基である。アリール又はヘテロアリール基の置換基としては、ハロゲン原子、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、ニトロ、シアノ、メルカプト、低級アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル、 $-\text{O}-$ 低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 低級アルキル、 $\text{CO}-\text{N}(\text{R}^6)-\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{R}^7$ 、 $-\text{N}-\text{R}^6-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{N}-\text{R}^6-\text{CO}-\text{R}^7$  及びフェニル基が挙げられ、これらは1乃至3個置換していてもよい(ここで、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  は同一又は異なって、 $\text{H}$ 、低級アルキル又はフェニル基、或いは、 $\text{R}^6$  と  $\text{R}^7$  は隣接する  $\text{N}$  原子と一体となって、 $\text{O}$  原子を有していてもよい3乃至8員含窒素飽和環を形成してもよい)。「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が

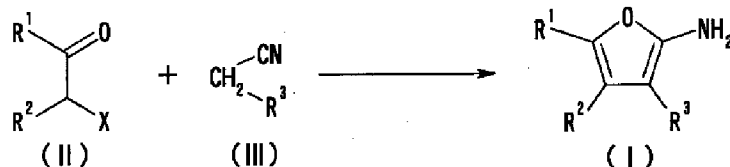
挙げられる。

【0012】 本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体(光学活性体、ジアステレオマー等)が存在する。また、本発明化合物はアミド結合を有する化合物もあり、アミド結合に基づく互変異性体も存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物を包含する。本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ素水素酸、硫酸、硝酸、リン酸との鉱酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

#### 【0013】製造法

(第一製法)

【化8】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^3$  は前述の意味を示す。 $\text{X}$  はハロゲン原子を示す。)

本発明化合物(I)は、一般式(II)で表される化合物を一般式(III)で表されるアセトニトリル誘導体と塩基存在下に反応させて閉環反応を行い、次いで所望により $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  又は  $\text{R}^3$  を変換することによって製造することができる。ここに $\text{X}$ が示すハロゲン原子は、ヨウ素、臭素、塩素等が挙げられる。反応は、反応対応量の化合物(II)とアセトニトリル誘導体(III)、或いは一方を過剰モルとして用いて、無溶媒或いはジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、エーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム等反応に不活性な溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシドや、ジエチルアミン、ジメチルアニリン、 $\text{N}$ -メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ

リウム等の塩基の存在下、室温乃至加熱下に行うのが有利である。

【0014】 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  又は  $\text{R}^3$  の変換は、置換基の種類によって異なるが、いずれも常法を適用して行われる。例えば、 $\text{R}^2$  の水素原子からアルキル基等への変換は化合物(I)を臭素などのハロゲン誘導体に変換後、アルキルハライド等のアルキル化剤とヘキサメチルホスホアミド(HMPA)、THF等の反応に不活性な溶媒中、 $n$ -ブチルリチウム等の塩基の存在下に行われる(Tetrahedron, 46(4), 1199-1210, 1990等)。さらに、ホルマリンと酢酸-臭化水素を用いた一般的な還元的メチル化反応を行うこともできる(J. Org. Chem., 21, 297, 1956等)。 $\text{R}^2$  の水素原子からアルシル基等への変換は、酸クロリドまたは酸無水物と、ベンゼンなどの反応に不活性な溶媒中、四塩化スズ等を用いて行うことができる(J. Am. Chem. Soc., 82, 4883, 1990等)。

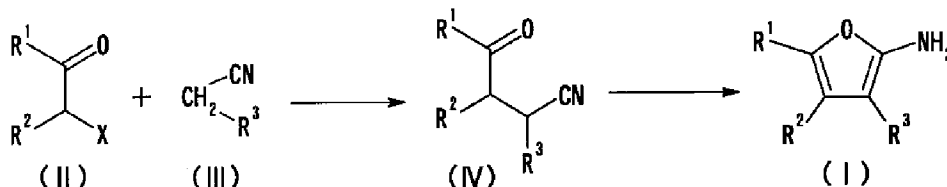
【0015】 $\text{R}^2$  の $\text{R}^4-\text{O}-\text{CO}-$ または $\text{R}^4-\text{O}-\text{CO}-$ 低級アルキルから $\text{HO}-$ 低級アルキルへの変換は、THF等反応に不活性な溶媒中、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等の適当な還元剤で還元することによ

り行われる。また、 $R^4-O-CO-$ または $R^4-O-CO-$ 低級アルキル-をTHF等反応に不活性な溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基を用いて加水分解後して $HO-CO-$ または $HO-CO-$ 低級アルキル-を得ることができる。さらにTHF等反応に不活性な溶媒中、ウォーターソルブルカルボジミド(WCS)等

の縮合剤とアミンを用いることによって、 $R^4-(R^5-N-CO-$ または $R^4-(R^5-N-CO-$ 低級アルキル-を得ることができる。

【0016】(第二製法)

【化9】



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  は前述の意味を示す。Xはハロゲン原子を示す。)

本発明化合物(I)は、化合物(II)を塩基性条件下でメチルシアニド誘導体(III)とを反応させて得られた一般式(IV)で表される4-オキソブチロニトリル誘導体を酸触媒下で閉環反応を行うことにより製造することができる。ここにXが示すハロゲン原子は、ヨウ素、臭素、塩素等が挙げられる。反応は、反応対応量の化合物(II)とアセトニトリル誘導体(III), 或いは過剰モルとして用い、無溶媒或いはDMF, DMSO, エーテル, THF, ジオキサン, アセトン, メチルエチルケトン, メタノール, エタノール, メチレンクロリド, ジクロロエタン, クロロホルム等反応に不活性な溶媒中、ナトリウムモープトキシド, カリウムモープトキシド, ナトリウムエトキシド, ピリジン, ピコリン, ジメチルアニリン, N-メチルモルホリン, トリメチルアミン, トリエチルアミン, 水素化ナトリウム, 炭酸カリウム, 炭酸ナトリウム, 炭酸水素ナトリウム, 水酸化ナトリウム, 水酸化カリウム等の塩基の存在下で室温乃至加熱下に行い、得られた一般式(IV)の4-オキソブチロニトリル誘導体を、臭化水素, 酢酸, トリフルオロ酢酸(TFA)などの酸触媒の存在下で、酸触媒を溶媒としてまたは、酢酸, 水, エーテル, トルエンなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷下または室温乃至加熱下に、閉環反応を行うことによりできる。溶媒は酸触媒を溶媒とするのが特に好ましい。酸触媒としてはTFAが特に好ましい。

【0017】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は異性体間の物理的性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物のラセミ分割法により(例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)立体科学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分

離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料化合物を用いることにより製造することもできる。

【0018】

【発明の効果】本発明化合物は、高コンダクタンス型カリウム感受性Kチャネル(maxi-Kチャネル)開口作用を有し、頻尿、尿失禁などの治療において有用である。

【0019】本発明化合物の薬理作用は、以下の方法により確認された。本発明化合物は摘出したラット膀胱標本自発収縮阻害作用を有する。当該阻害作用はmaxi-Kチャネル遮断薬として知られるカリプトキシンで遮断されることから、本発明化合物の作用はmaxi-Kチャネル開口作用に基づくことが確認された。

【0020】<ラット摘出膀胱標本収縮阻害作用>実験にはSD系雄性ラット(9~13週齢)を使用した。エーテル麻酔下に放血致死後、膀胱を摘出した。摘出した膀胱は直ちに37℃に保持したクレブスヘンゼライト液(NaCl 118.4, KCl 4.7,  $KH_2PO_4$  1.2,  $MgSO_4$  1.2,  $CaCl_2$  2.5,  $NaHCO_3$  25.0, グルコース11.1[mM]含有, 95% $O_2$ , 5% $CO_2$ 混合ガスにて通気)中で洗浄後、クレブスヘンゼライト液を満たしたペトリ皿上で縦約10mm幅約2mmの縦方向の条片標本を作成した。標本の両端をセルフィンをして綿糸で結紮し、片側をバス下部へ、他方をFDピックアップへ固定、クレブスヘンゼライト液を満たしたオルガンバス内に垂直に懸垂した。操作完了後、各条片に1.0gの静止張力を負荷した後1.5~2時間放置して標本を安定させた。次にオルガンバス内の最終 $K^+$ イオン濃度が15mMになるように、KCl溶液を添加することにより収縮を惹起させた。その後更に約1~2時間放置して標本を安定させた後に実験を開始した。平滑筋の収縮はFDピックアップを介して等尺性に測定し、その出力信号をひずみ応力アンプを介して増幅の後、ペンレコーダーにてチャートを連続記録した。また同時にアナログ/デジタル信号変換装置を介して各解析対象となる収縮波形を磁気データとしてパーソナルコンピュータに取得した後、解析ソフトによりその収縮下面積を算出した。実験開始直後の5分間の収縮を、被験薬投与前値(100%対照値)とした。次に被験薬を30分間隔でバス内に投与し、それぞれ投与25分後からの5分間の収縮を解析に供した。被験薬は公

比3または10で低用量から累積的に投与した。被験薬の作用は投与前値(100%対照値)に対して50%抑制する用量として表した。また被験薬の最高用量による収縮波形の取得を終了後、maxi-Kチャネルの選択的遮断剤であるカリブドトキシンをオルガンバス内終濃度が100nMとなるように投与し、被験薬の作用が遮断されるか否かを観察した。その結果本発明化合物はラット摘出膀胱標本収縮を強力に抑制し、かつその作用はカリブドトキシンの投与により遮断された。これにより本発明化合物の膀胱平滑筋収縮抑制作用がmaxi-Kチャネル開口作用を介したものであることが確認された。

【0021】＜ヒト膀胱由来培養細胞の86ルビジウム流出に対する作用＞本実験はDanielら(Journal of Pharmacological Methods 25,185-193(1991))により記載された方法に従わずかに変更して行った。実験にはヒト膀胱由来培養細胞(HTB-9)を使用した。本細胞はMonenらにより、maxi-Kチャネルが豊富に存在することが確認されている(J.Membrane Biol. 161,247-256(1998))。本細胞を10%のウシ胎児血清を含有するRPMI-1640培地の入った96-well培養皿上で、細胞が密になるように培養した。次に培地を吸引除去し、Kの同族元素である86ルビジウム(86Rb)を1μCi/mlで含有するRPMI-1640培地を100μl/wellとなるように添加した。18~24時間後、細胞をインキュベーション溶液(HEPES-緩衝塩溶液:HBS, HEPES 20, NaCl 137, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl<sub>2</sub> 0.6, グルコース7.7[mM]含有)で良く洗浄した。次に試験物質の存在下または非存在下で0.3μMのカルシマイシン(A23187), DMSOを含むインキュベーション溶液を200μl/wellになるように添加した。30分後にインキュベーション溶液をピペットで回収し、更に新しいインキュベーション溶液を150μl/wellで添加、洗浄したものと混合し、細胞内から上清中に流出した86Rbを完全に回収した(溶液1)。次に細胞内に残存する86Rbを回収した。すなわちNaOH水溶液(0.1N)を0.175μl/wellで添加し15分間ミキサーで良く混合して細胞を破壊した後、HCl水溶液(0.1N)を0.175μl/wellで添加することでこれを中和し、ピペットで全て回収した(溶液2)。溶液の回収にはいずれも96-well培養皿(白色)を用い、これを計数容器とした。計数容器に含まれる86Rbの量を液体シンチレーションカウンターで測定した。細胞内より流出した86Rbの増加は、 $\left[ \frac{\text{溶液1中の放射活性cpm}}{\left( \left[ \text{溶液1中の放射活性cpm} \right] + \left[ \text{溶液2中の放射活性cpm} \right] \right)} \right] \times 100 (\%)$ として計算した。被験薬により増加した上記の86Rbの流出量が60%となる用量を計算し、被験薬の活性とした。その結果本発明化合物はヒト膀胱由来培養細胞からの86ルビジウム流出を強力に増加させた。以上の結果から、本発明化合物はヒト膀胱細胞のmaxi-Kチャネル開口作用を有していることが示された。

【0022】＜ウレタン麻酔ラットの律動的膀胱収縮に

対する作用＞SD系雌性ラット(約300 g)を使用した。ウレタン麻酔(1.2 g/kg, 腹腔内投与)、自発呼吸下に、外尿道から膀胱内にカテーテルを挿入した。他端は三方活栓を介して、圧力トランスデューサーおよびインフュージョンポンプに連結した。また、右総頸動脈に血圧測定用カテーテルを挿入した。律動的な膀胱収縮が誘発されるまで、約38℃に加温した生理食塩水を4.2ml/hrの速度で膀胱内に注入した。膀胱内圧の変化は連続的にレコーダーに記録した。律動的膀胱収縮が安定した後、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した試験化合物を、あらかじめ十二指腸に装着したカテーテルを介して投与した。評価項目は膀胱収縮頻度(10分毎)、膀胱収縮力および平均血圧とし、試験化合物投与後2時間まで観察した。その結果本発明化合物はウレタン麻酔ラットの平均血圧及び膀胱収縮力に変化を及ぼすことなく膀胱収縮頻度を強力に抑制する作用を有しており、頻尿治療剤及び/または尿失禁治療剤として期待される。以上の結果から、本発明化合物は膀胱平滑筋のmaxi-Kチャネル開口作用を有し、頻尿、尿失禁治療薬として有用であることが示された。

【0023】本発明化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1~1,000mg、好ましくは50~200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか又は成人1人当たり、1日につき1~500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間~24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0024】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤

や纖維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す逕過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0025】

【実施例】次に、実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、室温とは通常約10～30℃を示す。

#### 参考例1

2.0gの60%水素化ナトリウムのTHF 20ml溶液に、氷冷下3.4gのマロノニトリルのTHF 50ml溶液を滴下した。10分間攪拌後、-78℃で10gの2-ブロモ-1-フェニルプロパン-1-オンのTHF溶液を滴下した。室温で2時間攪拌後、氷と1N塩酸の混合物にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。逕過後、逕液を濃縮し8.06gの2-(1-メチル-2-オキソ-2-フェニルエチル)マロノニトリルを得た。参考例1と同様にして、参考例8の化合物を得た。

#### 【0026】参考例2

10gの4-トリフルオロメチルベンゾイックアシッドのTHF 100ml溶液にDMF 1滴、塩化チオニル7.7mlを加え60℃で4時間加熱攪拌した。更に塩化チオニル7.7mlを加え60℃で1時間加熱攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物にジクロロメタン100ml、5.39gのN、O-ジメチルヒドロキ

シアミン塩酸塩、16.1mlのトリエチルアミン、N、N-ジメチルアミノピリジン10mgを加え一夜室温で攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、逕過後、逕液を濃縮し8.72gのN-メトキシ-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミドを得た。アルゴン気流下6.49gのN-メトキシ-N-メチル-4-トリフルオロメチルベンズアミドのTHF 100ml溶液に、-78℃で2Mのエチルマグネシウムクロリドのエーテル溶液26mlを滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、氷と飽和塩化アンモニウムの混合物にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。逕過後、逕液を濃縮し6.49gの1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロパン-1-オンを得た。

【0027】6.49gの1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロパン-1-オンのジエチルエーテル70ml溶液に、氷冷下1.98mlの臭素を滴下した。室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。逕過後、逕液を濃縮し8.71gの2-ブロモ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-1-オンを得た。1.03gのマロノニトリルのTHF 20ml溶液に、氷冷下の1.76gのポタシウムt-ブトキシドを加えた。10分間攪拌後、-78℃で10gの2-ブロモ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-1-オンのTHF溶液を滴下した。室温で2時間攪拌後、氷と1N塩酸の混合物にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。逕過後、逕液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、3.42gの2-[1-メチル-2-オキソ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)]エチルマロノニトリルを得た。参考例2と同様にして、参考例3～7及び参考例9～参考例35の化合物を得た。

#### 【0028】実施例1-a

4.00gの2-(1-メチル-2-オキソ-2-フェニルエチル)マロノニトリルにTFA 40mlを加え室温で一時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルで洗浄、逕取し、2.98gの2-アミノ-4-メチル-5-フェニルフラン-3-カルボニトリルを得た。実施例1-aと同様にして、実施例4～7、9～23、30～32及び43の化合物を得た。

#### 実施例1-b

22.6gの2-(1-メチル-2-オキソ-2-フェニルエチル)マロノニトリルを100mlの酢酸に溶解させ氷冷下25%臭化水素酢酸溶液37mlを滴下し、室温で30分攪拌した。反応液を氷水に加え攪拌をおこ



ない析出してきた粉状物質をろ取し、ろ液を酢酸エチルにて抽出し飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、633mgの2-アミノ-4-メチル-5-フェニルフラン-3-カルボニトリルを得た。実施例1-bと同様にして、実施例8、25、26、28、29、33及び34の化合物を得た。

#### 【0029】実施例2

1. 00gの2-[1-メチル-2-オキソ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]マロノニトリルにTFA10mlを加え室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し得られた結晶をトルエンから再結晶し、465mgの2-アミノ-4-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)フラン-3-カルボニトリルを得た。

#### 実施例3

1. 00gの2-[2-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]マロノニトリルの酢酸10ml溶液に、氷冷下濃塩酸1.0mlを滴下した。室温で3.5時間攪拌後、さらに氷冷下濃塩酸0.5mlを滴下した。室温で20時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、結晶を得た。得られた結晶をトルエン-ヘキサンで洗浄し233mgの2-アミノ-5-(2-メトキシフェニル)-4-メチルフラン-3-カルボニトリルを得た。

#### 【0030】実施例24

1. 00gの2-(2-オキソ-2-フェニルエチル)マロノニトリルのベンジルアルコール3.0ml溶液に、氷冷下塩酸ガスを45分間導入した。室温で16時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、結晶を得た。得られた結晶をエタノール-ヘキサンで洗浄し233mgの2-アミノ-5-フェニルフラン-3-カルボニトリルを得た。

#### 実施例27

1. 00gの2-[2-オキソ-2-(2-メトキシフェニル)エチル]マロノニトリルのエタノール10ml溶液にピペラジン1mlを加え、2時間加熱還流した。反応液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、結晶を得た。得られた結晶をメタノールで再結晶し122mgの2-アミノ-5-(2-メトキシフェニル)フラン-3-カルボニトリルを得た。

#### 【0031】実施例35

1. 5gの2-(5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-イル)酢酸エチルエステルのTHF-メタノール溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液を7.0ml加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、1N塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し1.30gの2-(5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-イル)酢酸を得た。470mgの2-(5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-イル)酢酸のTHF10ml溶液に、558mgのウォーターソルブルカルボジイミド(WSC)、475mgのジメチルアミン塩酸塩、1.2mlのトリエチルアミンを加え、室温で1夜攪拌した。反応液に1N塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、84mgの2-(5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-イル)-N,N-ジメチルアセタミドを得た。実施例35と同様にして、実施例36及び37の化合物を得た。

#### 【0032】実施例38

2. 51gのマロノニトリルのTHF20ml溶液に、氷冷下の4.26gのポタシウムト-ブトキシドを加えた。10分間攪拌後、-78℃で4.30gの2-クロロ-3-オキソ-3-フェニルプロパノイックアシッドエチルエステルのTHF溶液を滴下した。室温で3時間攪拌後、氷と1N塩酸の混合物にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、残留物をエタノールより再結晶し3.71gの5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。実施例38と同様にして、実施例42の化合物を得た。

#### 【0033】実施例39

1Mジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液4.2mlとTHF3mlに-78℃で305mgの2-(5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-イル)酢酸エチルエステルのTHF3ml溶液を滴下した。-20℃で一時間攪拌後、メタノール、1N塩酸、酢酸エチルを加えた。有機層を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルより結晶化して、85mgの2-アミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)-5-フェニルフラン-3-カルボニトリルを得た。

#### 実施例40

500mgの2-アミノ-5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-メチルフラン-3-カルボニトリルのジクロロメタン20ml溶液に-78℃で1Mのトリブロモホウ素5.2mlを滴下した。-78℃

で1時間攪拌後、メタノールと水を加えた。有機層を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、エーテルより結晶化して、80mgの2-アミノ5-（5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）-4-メチルフラン-3-カルボニトリルを得た。

#### 【0034】実施例41

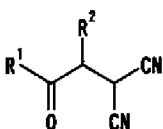
500mgの5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-カルボン酸エチルエステルのメタノール10ml溶液にナトリウムメトキシド105mgを加え、室温で1時間攪拌した。さらにナトリウムメトキシド210mgを加え室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物に1N塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-

酢酸エチル）で精製し、エーテルより結晶化して170mgの5-アミノ-4-シアノ-2-フェニルフラン-3-カルボン酸メチルエステルを得た。

【0035】実施例化合物の構造と物理的性状を表1～3に示す。尚、表中の記号は以下の意味を示す。

REF：参考例番号、EX：実施例番号、DATA：物理学的性状、mp：融点、NMR：核磁気共鳴スペクトル（テトラメチルシランを内部標準とし、特に記載がない場合はDMSO-d<sub>6</sub>を測定溶媒として使用した）、FAB-MS：質量分析（高速原子衝撃法）、Me：メチル、Et：エチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、The：チエニル、Nap：ナフチル、iPr：イソプロピル、biPh：ビフェニル、1,3-Bndiox：1,3-ベンゾジオキサゾール、Mor：4-モルフォリニル、

#### 【表1】



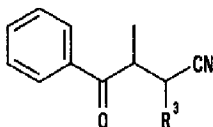
REF	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	DATA
1	Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.58(3H,d),4.09(1H,m),4.25(1H,d),7.55(2H,t),7.68(1H,m),7.95(2H,m).
2	4-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NMR:1.39(3H,d),4.63(1H,dq),5.22(1H,d),7.98(2H,d),8.25(2H,d).
3	2-MeO-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.51(3H,d),3.97(3H,s),4.00-4.35(2H,m),6.95-7.16(2H,m),7.55(1H,dd),7.80(1H,dd)
4	3-MeO-Ph	Me	NMR:1.36(3H,d),3.84(3H,s),4.51-4.60(1H,m),5.17(1H,d),7.27-7.33(1H,m),7.48-7.54(2H,m),7.63(1H,d).
5	4-MeO-Ph	Me	FAB-MS(m/z):229(M+H) <sup>+</sup>
6	4-Cl-Ph	Me	FAB-MS(m/z):231(M+H) <sup>+</sup>
7	4-Br-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.57(3H,d),3.98-4.08(1H,m),4.23(1H,d),7.67-7.72(2H,m),7.78-7.83(2H,m).
8	2-F-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.55(3H,d),4.05(1H,dq),4.22(1H,d),7.02-7.44(2H,m),7.50-7.80(1H,m),7.80-8.10(1H,m)
9	4-F-Ph	Me	NMR:1.39(3H,d),4.49-4.58(1H,m),5.17(1H,d),7.40-7.46(2H,m),8.11-8.16(2H,m).
10	3-F-Ph	Me	NMR:1.38(3H,d),4.50-4.60(1H,m),5.20(1H,d),7.56-7.70(2H,m),7.84-9.91(2H,m).
11	2,4-di-F-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.55(3H,dd),3.91-4.02(1H,m),4.23(1H,dd),6.96(1H,dq),7.03-7.10(1H,m),8.01(1H,dt).
12	3,4-di-F-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.58(3H,d),3.96-4.05(1H,m),4.22(1H,d),7.36(1H,dq),7.71-7.76(1H,m),7.77-7.85(1H,m).
13	2,5-di-F-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.56(3H,d),3.94-4.05(1H,m),4.23(1H,d),7.16-7.26(1H,m),7.30-7.39(1H,m),7.58-7.65(1H,m).
14	1,3-Bndiox-5-yl	Me	NMR:1.34(3H,d),4.40-4.49(1H,m),5.13(1H,d),6.18(2H,s),7.10(1H,d),7.53(1H,brd),7.70(1H,dd).
15	2-BnO-5-Cl-Ph	Me	NMR:1.37(3H,d),4.10-4.14(2H,m),5.18(2H,s),7.04(1H,d),7.38-7.51(6H,m),5.75(1H,d).
16	4-Me-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.56(3H,d),2.45(3H,s),4.01-4.13(1H,m),4.24(1H,d),7.31-7.36(2H,m),7.82-7.86(2H,m).
17	2-The	Me	NMR:1.44(3H,d),4.34-4.43(1H,m),5.18(1H,d),7.32-7.35(1H,m),8.15-8.18(2H,m).
18	3-The	Me	NMR:1.40(3H,d),4.31(1H,m),5.14(1H,d),7.54(1H,dd),7.71(1H,dd),8.71(1H,dd).
19	biPh-4-yl	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.61(3H,d),4.06-4.17(1H,m),4.27(1H,d),7.40-7.52(3H,m),7.61-7.77(2H,m),7.74-7.78(2H,m),8.00-8.04(2H,m).
20	3-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	NMR:1.39(3H,d),4.71(1H,dq),5.23(1H,d),7.90(1H,t),8.44-8.49(1H,m),8.52-8.56(1H,m),8.75(1H,t).
21	3,4-di-Cl-Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ):1.58(3H,d),3.95-4.06(1H,m),4.22(1H,d),7.64(1H,d),7.76(1H,dd),8.03(1H,d).

【表 2】



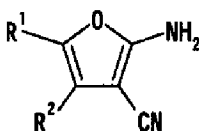
REF	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	DATA
22	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 1.60(3H,d), 4.05-4.16(1H,m), 4.26(1H,d), 7.66-7.75(1H,m), 7.93-7.98(1H,m), 8.11-8.16(1H,m), 8.20(1H,brs).
23	Ph	Et	NMR: 0.91(3H,t), 1.66-1.79(2H,m), 4.56(1H,m), 5.26(1H,d), 7.60(2H,t), 7.69(1H,t), 8.01-8.05(2H,m).
24	Ph	H	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 3.76(2H,d), 4.42(1H,t), 7.40-7.90(3H,m), 7.98(2H,dd).
25	4-CF <sub>3</sub> -Ph	H	NMR: 4.17(2H,d), 5.14(1H,t), 7.96(2H,d), 8.20(2H,d).
26	2-F-Ph	H	NMR: 3.96-3.99(2H,m), 5.07(1H,t), 7.37-7.45(2H,m), 7.72-7.79(1H,m), 7.93-7.99(1H,m).
27	2-MeO-Ph	H	NMR: 3.89(2H,d), 3.93(3H,s), 5.02(1H,t), 7.08(1H,t), 7.24(1H,d), 7.64(1H,t), 7.78(1H,dd).
28	2-Nap	H	NMR: 4.23(2H,d), 5.16(1H,t), 7.64-7.75(2H,m), 7.99-8.17(4H,m), 8.75(1H,s).
29	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	NMR: 4.18(2H,d), 5.14(1H,t), 7.84(1H,t), 8.09(1H,d), 8.26-8.34(2H,m).
30	Ph	MeO-CO-CH <sub>2</sub>	NMR: 2.84(1H,dd), 2.96(1H,dd), 3.56(3H,s), 4.86(1H,dd), 5.28(1H,d), 7.60(2H,t), 7.74(1H,t), 8.03-8.05(2H,m).
31	Ph	i-Pr	NMR: 0.89(3H,d), 0.95(3H,d), 2.10-2.21(1H,m), 4.50(1H,t), 5.26(1H,d), 7.58-7.63(2H,m), 7.71(1H,m), 8.06-8.09(2H,m).
32	Ph	Ph	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 4.54(1H,d), 5.11(1H,d), 7.33-7.58(8H,m), 7.87-7.93(2H,m).
35	3-MeSO <sub>2</sub> -Ph	Me	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 1.59(3H,d), 3.13(3H,s), 4.08-4.21(1H,m), 4.28(1H,d), 7.80(1H,t), 8.24(2H,dd), 8.49(1H,t).

【表3】



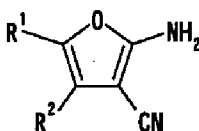
REF	R <sup>3</sup>	DATA
33	MeSO <sub>2</sub> -	NMR: 1.40(3H,d), 3.38(3H,s), 4.45(1H,m), 5.49(1H,d), 7.50-7.68(2H,m), 7.73(1H,t), 8.04-8.14(2H,m).
34	PhSO <sub>2</sub> -	NMR: 1.39(3H,d), 4.45(1H,m), 5.64(1H,d), 7.49(2H,t), 7.70-7.80(3H,m), 7.90(1H,m), 7.95-8.03(4H,m).

【表4】



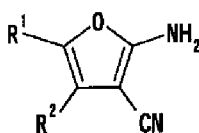
EX	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	DATA
1	Ph	Me	mp:159-160°C NMR:2.17(3H,s),7.22(1H,m),7.36-7.46(4H,m),7.53(2H,brs).
2	4-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	mp:189-190°C NMR:2.23(3H,s),7.61(2H,d),7.74(2H,d),7.76(2H,brs).
3	2-MeO-Ph	Me	mp:123-128°C NMR:1.89(3H,s),3.79(3H,s),6.98(1H,dd),7.07(1H,d),7.25(1H,d),7.34(1H,dd),7.34(2H,brs)
4	3-MeO-Ph	Me	mp:159-160°C NMR:2.17(3H,s),3.78(3H,s),6.80-6.82(1H,m),6.92-6.93(1H,m),7.01(1H,d),7.30-7.34(1H,t),7.55(2H,s).
5	4-MeO-Ph	Me	mp:163-165°C NMR:2.11(3H,s),3.80(3H,s),6.97-7.00(2H,m),7.34-7.39(2H,m),7.42(2H,s).
6	4-Cl-Ph	Me	mp:223-224°C NMR:2.16(3H,s),7.41-7.47(4H,m),7.61(2H,s).
7	4-Br-Ph	Me	mp:225.5-226°C NMR(CDCl <sub>3</sub> ):2.24(3H,s),4.80(2H,brs),7.32(2H,d),7.50(2H,d).
8	2-F-Ph	Me	mp:129-132°C NMR:2.00(3H,d),7.24-7.32(2H,m),7.35-7.40(1H,m),7.40-7.46(1H,m),7.55(2H,brs)
9	4-F-Ph	Me	mp:194-195°C NMR:2.14(3H,s),7.22-7.28(2H,m),7.43-7.47(2H,m),7.53(2H,s).
10	3-F-Ph	Me	mp:164-165°C NMR:2.19(3H,s),7.02-7.07(1H,m),7.14-7.18(1H,m),7.26(1H,d),7.43-7.45(1H,m),7.64(2H,s).
11	2,4-di-F-Ph	Me	mp:172-173°C NMR:1.97(3H,d),7.17(1H,dt),7.32-7.39(1H,m),7.47(1H,dt),7.54(2H,brs).
12	3,4-di-F-Ph	Me	mp:177-178°C NMR:2.16(3H,s),7.22-7.27(1H,m),7.37(1H,dq),7.47(1H,dt),7.63(2H,brs).
13	2,5-di-F-Ph	Me	mp:169-170°C NMR:2.03(3H,d),7.17-7.26(2H,m),7.34(1H,dt),7.64(2H,brs).
14	1,3-Bndiox-5-yl	Me	mp:122-123°C NMR:2.11(3H,s),6.04(2H,s),6.89-6.97(3H,m),7.45(2H,s).
15	2-BnO-5-Cl-Ph	Me	mp:185-187°C NMR:1.84(3H,s),5.14(2H,s),7.19(1H,d),7.29(1H,d),7.31-7.43(6H,m),7.45(2H,s).
16	4-Me-Ph	Me	mp:194-195°C NMR(CDCl <sub>3</sub> ):2.24(3H,s),2.36(3H,s),4.75(2H,brs),7.19(2H,d),7.33(2H,d).

【表5】



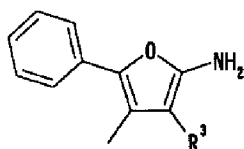
EX	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	DATA
17	2-The	Me	mp:156-157°C NMR:2.12(3H,s),7.06-7.10(2H,m),7.45-7.47(1H,m),7.61(2H,s)
18	3-The	Me	mp:162.5-163.5°C NMR:2.11(3H,s),7.24(1H,dd),7.40(1H,dd),7.47(2H,brs),7.63(1H,dd).
19	biPh-4-yl	Me	mp:245-246°C NMR:2.22(3H,s),7.34-7.39(1H,m),7.45-7.55(4H,m),7.60(2H,brs),7.67-7.75(4H,m).
20	3-NO <sub>2</sub> -Ph	Me	mp:219-222°C NMR:2.25(3H,s),7.69(1H,t),7.80(2H,brs),7.83-7.87(1H,m),8.01-8.05(1H,m),8.14-8.17(1H,m).
21	3,4-di-Cl-Ph	Me	mp:203-204°C NMR:2.18(3H,s),7.39(1H,dd),7.54(1H,dd),7.64(1H,d),7.72(2H,brs).
22	3-CF <sub>3</sub> -Ph	Me	mp:177-178°C NMR(CDCl <sub>3</sub> ):2.30(3H,s),4.86(2H,brs),7.46-7.53(2H,m),7.61-7.65(1H,m),7.71(1H,brs).
23	Ph	Et	mp:162-163°C NMR:1.20(3H,t),2.53(2H,q),7.24(1H,m),7.38-7.44(4H,m),7.53(2H,s).
24	Ph	H	mp:200-204°C NMR(CDCl <sub>3</sub> ):4.85(2H,brs),6.54(1H,s),7.24(1H,t),7.36(2H,dd),7.48(2H,d)
25	4-CF <sub>3</sub> -Ph	H	mp:214-215°C NMR:7.26(1H,s),7.65(2H,d),7.72(2H,d),7.83(2H,d).
26	2-F-Ph	H	mp:196-197°C NMR:6.85(1H,d),7.23-7.30(3H,m),7.50-7.55(1H,m),7.75(2H,s)
27	2-MeO-Ph	H	mp:251-252°C NMR:3.88(3H,s),6.85(1H,s),6.98(1H,t),7.06(1H,d),7.21(1H,t),7.46(1H,dd),7.55(2H,brs).
28	2-Nap	H	mp:220-221°C NMR:7.14(1H,s),7.44-7.53(2H,m),7.67-7.72(3H,m),7.86-7.91(2H,m).
29	3-CF <sub>3</sub> -Ph	H	mp:170-171°C NMR:7.25(1H,s),7.55(1H,d),7.61(1H,t),7.74-7.82(4H,m).
40	2-OH-5-Cl-Ph	Me	mp. :198-200°C NMR:1.94(3H,s),6.90(1H,m),7.15-7.21(2H,m),7.38(2H,s),10.00(1H,s).
43	3-MeSO <sub>2</sub> -Ph	Me	mp. :230°C(dec) NMR:2.23(3H,s),3.24(3H,s),7.66-7.77(5H,m),7.90(1H,brs).

【表6】



EX	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	DATA
30	Ph	MeO-CO-CH <sub>2</sub> -	mp:156-161°C NMR:3.63(2H,s),3.67(3H,s),7.28(1H,m),7.41-7.44(4H,m),7.58(2H,brs).
31	Ph	i-Pr	mp:157-159°C NMR:1.29(6H,d),3.12-3.22(1H,m),7.26-7.30(1H,m),7.37-7.44(4Hm,),7.48(2H,s).
32	Ph	Ph	mp:200-202°C NMR:7.15-7.31(5H,m),7.36-7.51(5H,m),7.70(2H,brs).
35	Ph	Me <sub>2</sub> N-CO-CH <sub>2</sub> -	mp:141-142°C NMR:2.87(3H,s),3.09(3H,s),3.61(2H,s),7.25(1H,m),7.32-7.44(4H,m),7.50(2H,brs).
36	Ph	PhNH-CO-CH <sub>2</sub> -	mp:202-205°C NMR:3.62(2H,s),7.03(1H,t),7.27(1H,t),7.32(2H,t),7.41(2H,t),7.49(2H,d),7.56(2H,brs),7.60(2H,d),10.24(1H,s).
37	Ph	Mor-CO-CH <sub>2</sub> -	mp:214.5-215.5°C NMR:3.45-3.66(10H,m),7.26(1H,m),7.36-7.44(4H,m),7.51(2H,brs)
38	Ph	EtO-CO	mp:153-154°C NMR:1.23(3H,t),4.24(2H,d),7.39-7.48(3H,m),7.69-7.89(4H,m).
39	Ph	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	mp:125-126°C NMR:2.71(2H,t),3.64(2H,q),4.91(1H,t),7.25(1H,t),7.40(2H,t),7.48-7.54(4H,m).
41	Ph	MeO-CO-	mp:147-148°C NMR:3.75(3H,s),7.38-7.50(3H,m),7.69-7.77(2H,s).
42	Ph	Me-CO-	mp:221-225°C NMR:2.24(3H,s),7.46-7.51(3H,m),7.58-7.64(2H,m),7.73(2H,brs).

【表7】



EX	R <sup>3</sup>	DATA
33	MeSO <sub>2</sub> -	mp:124-126°C NMR:2.26(3H,s),3.10(3H,s),6.90(2H,brs),7.25(1H,m),7.40-7.48(4H,m).
34	PhSO <sub>2</sub> -	mp:167-170°C NMR:2.18(3H,s),7.20-7.30(3H,m),7.35-7.43(4H,m),7.57-7.70(3H,m),7.90-7.95(2H,m).

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
A 61 K 31/381  
C 07 D 409/04

識別記号

F I  
A 61 K 31/38  
C 07 D 409/04

サーチコード (参考)

6 0 1

(72)発明者 倉持 孝博  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内  
(72)発明者 川口 賢一  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内  
(72)発明者 菊池 和美  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内  
(72)発明者 岡崎 利夫  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内

(72)発明者 平野 雄介  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内  
(72)発明者 齋藤 親  
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株  
式会社内  
F ターム(参考) 4C037 MA01 MA10  
4C063 AA01 BB01 CC75 CC92 DD52  
DD75 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03  
BB02 BC70 GA02 GA04 GA09  
MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA08  
ZA15 ZA20 ZA36 ZA40 ZA42  
ZA59 ZA66 ZA81 ZA92 ZC35  
ZC41